I.

ÜBER DIE DARSTELLUNG VON CHLORDERIVATEN DER FETTSÄUREN AUS AMIDOSÄUREN.

II.

EINWIRKUNG VON METHYL- UND AETHYLALCOHOL AUF DIAZONIUMSALZE.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT

DER

KGL. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

VORGELEGT

AM 17. JUNI 1901

VON

EMIL JOCHEM

AUS BITSCH (I/LOTHR.)

WÜRZBURG.

C. J. BECKER'S UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI.

1901.

MEINEN

LIEBEN ELTERN

IN

DANKBARKEIT UND VEREHRUNG

GEWIDMET.

Der erste, grössere Theil der vorliegenden Dissertation wurde ausgeführt im physiologisch-chemischen Institut der Kaiser-Wilhelms-Universität zu Strassburg vom W.-S. 1897/98 bis W.-S. 1899/1900 unter Leitung des Herrn Prof. *Hofmeister*; der zweite, kleinere Theil im chemischen Institut der Julius-Maximilians-Universität Würzburg im W.-S. 1900/1901 unter Leitung des Herrn Prof. *Hantzsch*.

Es sei mir auch an dieser Stelle gestattet, meinen hochverehrten Lehrern für den mir in so reichlichem Masse gewährten Beistand meinen bleibenden Dank auszusprechen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549806_0250

I.

Über die Darstellung von Chlorderivaten der Fettsäuren aus Amidosäuren.

Theoretischer Teil.

Von den bekannten Methoden zur Darstellung chlorsubstituirter Fettsäuren ist wohl die direkte Chlorirung der gesättigten Fettsäuren, wie sie zuerst von *Dumas* [1]) angewandt wurde, die älteste. Genannter Forscher behandelte Essigsäure mit Chlorgas, setzte dem direkten Lichte aus und erhielt, da er weniger die Art der Einwirkung unter verschiedenen Umständen als das Ergebnis der stärksten Einwirkung berücksichtigte, Trichloressigsäure als Endprodukt der Reaction.

R. Hoffmann [2]) stellte fest, dass die Substitution durch Chlor Schritt für Schritt vor sich gehe, wesshalb auch die einfach gechlorte Essigsäure als

[1]) Dumas Ann. Chem. 32 105, 1839.
[2]) Hoffmann Ann. Chem. 102 1, 1857.

erstes Substitutionsproduct zu erwarten wäre. Die Einwirkung von Chlor auf erhitzte Essigsäure bei verschiedenen Temperatur- und Lichtverhältnissen ergab Monochloressigsäure neben Spuren von chlorreicheren Säuren.

Übrigens hatte schon *Fel. Leblanc*[1]) im Jahre 1844 eine auf ähnlichem Wege erhaltene einfach gechlorte Säure beschrieben, die mit der Hoffmann'schen Säure identisch gewesen sein dürfte, nur nicht in krystallinischem Zustande vorlag.

Gal[2]) erhielt bei ähnlicher Behandlung neben Acetylchlorid Monochloressigsäure.

Einen wesentlichen Fortschritt machte die Chlorirung durch das Auffinden von sogen. Halogen-Überträgern aus deren Zahl für die Chlorirung der Fettsäuren fast nur das Jod Verwendung gefunden hat.

H. Müller[3]) fand, dass die Einwirkung des Chlorgases auf Eisessig durch die Gegenwart von Jod in der Art begünstigt wird, dass die Mitwirkung des Sonnenlichtes nicht mehr notwendig ist. Die Anwendung des genannten Überträgers bringt allerdings einen Übelstand mit sich; es werden nämlich die Reactionsproducte leicht durch geringe Mengen von Jodderivaten verunreinigt.

Würtz[4]) 1875 machte schon die Bemerkung, dass das einfach gechlorte Chloracetyl ein Mittel abgäbe, um die von *Leblanc* entdeckte Monochloressigsäure darzustellen.

---

[1]) Leblanc Fel. N. Ann. Chem. Phys. 10 212, 1844.
[2]) Gal Ann. Chem. 122 374, 1862.
[3]) H. Müller Ann. Chem. 183 156. 1865.
[4]) Würtz Ann. Chem. 102 92, 1857.

Bei der Einwirkung von Chlor auf Acetylchlorid bei Gegenwart obigen Überträgers erhielt *Markownikow*[1]) und *Zazucowitsch*[2]) Monochloracetylchlorid, das leicht mit Wasser reagiert.

Ebenfalls erleichternd, wenn auch in einer ganz andern Weise, wirkt ein Zusatz von rotem Phosphor auf die Chlorirung ein.

Durch die Untersuchungen *Hell's*[3]) ward festgestellt, dass zwischen der Substituirbarkeit der Säurehydrate und ihrer Anhydride oder Chloride ein gewaltiger Unterschied bestände. Es handelte sich also darum, das Säurehydrat in passender Weise in Chlorid oder Anhydrid überzuführen, um den Reaktionsakt zu beschleunigen und zu erleichtern. *Hell* erreichte dies dadurch, indem er Säurehydrat und amorphen Phosphor zusammenbrachte und so viel Halogen einwirken liess, als notwendig ist, um in Form von Phosphorchlorid das Säurehydrat in Chlorid überzuführen. Unter *Volhard*[4]) und *Zelinsky*[5]) machte das Verfahren einige kleine Umwandlungen durch und ist jetzt unter dem Namen „Hell-Volhard-Zelinsky'sche Methode" bekannt und zumal für die Darstellung gebromter Säuren nicht allein von präparativer Bedeutung, sondern auch für die Constitutionsermittlung von Wichtigkeit.

---

[1]) Markownikow Ann. Chem. 153 214, 1869.
[2]) Zazukowitsch Ztsch. chem. 1868 235.
[3]) Hell Berl. Ber. 14 891, 1881, Berl. Ber. 21 1726, 1888.
[4]) Volhard Ann. Chem. 242 141, 1887, Berl. Ber. 21 1904, 1888.
[5]) Zelinsky Berl. Ber. XX. 2026, 1887.

Ein Gemenge chlorirter Säurechloride erhielt *Michael*[1]) durch Behandlung des Säurechlorides mit Phosphorpentachlorid.

An Stelle des roten Phosphors gelangte durch *Anger-Béhal*[2]) der Schwefel zur Anwendung. Auch *Leperq*[3]) chlorirte durch Vermittlung dieses Elementes. Vermutlich beruht seine Wirksamkeit ebenfalls auf einer Überführung der Säurehydrate in Chloride durch die Halogenverbindungen des Schwefels.

Hentschel[4]) behandelte das nach seiner Darstellungsart mittelst Phosgen gewonnene Anhydrid mit Chlor unter Zutropfenlassen von Säurehydrat. Es entstand hier ein Kreisprozess wie bei dem Hell'schen Verfahren und mit kleinen Mengen von Säureanhydrid liess sich viel chlorsubstituirte Säure gewinnen.

Schlebusch[5]) fand, dass bei der Einwirkung von unterchloriger Säure auf gesättigte Fettsäuren glatte Substitution durch Chlor eintrat unter Abspaltung von Wasser.

In den vorgeführten Fällen handelte es sich um direkte Substitution von Wasserstoff der gesättigten Fettsäuren durch Chlor. Man kann aber auch ausgehend von den Oxysäuren durch Einwirkung von Salzsäure, Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentachlorid zu Chlorfettsäuren gelangen.

---

[1]) Michael J. pr. 35 92, 1887.
[2]) Anger-Béhal Bull. (3) 2 145, 1888.
[3]) Leperq „ (3) 7 359, 1892.
[4]) Hentschel Berl. Ber. 17 1284, 1884.
[5]) Schlebusch Ann. Chem. 141 322, 1867.

Durch Destillation von trocknem milchsaurem Kalk mit Phosphorpentachlorid bezw. Phosphoroxychlorid erhielt *Würtz*[1]), nach ihm *Mazgura*[2]) und *Loven*[3]) Monochlorpropionsäurechlorid, das leicht mit Wasser unter Bildung der freien Säure reagiert.

Bei dem Behandeln der freien Oxysäure mit Phosphorpentachlorid gelangte *Brühl*[4]) zu demselben Resultate wie die zuvor Genannten.

Buchanan[5]) erhitzte Glycolsäure und Milchsäure mit concentrirter Salzsäure, wobei die zu erwartenden Chlorfettsäuren auftraten. Hierher gehört auch die Beobachtung, dass Lactone[6]) von γ-Oxysäuren sich mit Halogenwasserstoffsäuren zu γ-Halogenfettsäuren verbinden. Die Lactonbindung wird dabei aufgespalten und die Elemente der Salzsäure treten ein.

In ähnlicher Weise wie die Oxysäuren den Ersatz des Hydroxyls durch Chlor zulassen, gestatten nach *Curtius*[7]) die Diazoverbindungen der Fettsäuren, von denen allerdings nur die Ester darstellbar sind, den Austausch der Diazogruppe gegen Chlor.

Curtius brachte aus α-Amidofettsäuren dargestellte Diazofettsäure-Ester mit concentrirter Salzsäure in Contact und bemerkte, dass sämmtlicher Stickstoff entwich und ein α-halogensubstituirtes Produkt

---

[1]) Würtz Ann. Chem. 107 194, 1858.
[2]) Mazgura G. 12 261, 1882.
[3]) Lovén J. pr. 29 367, 1884.
[4]) Brühl Berl. Ber. 9 35, 1876.
[5]) Buchanan Berl. Ber. 4 340, 1871.
[6]) Boedt Berl. Ber. 19 513, 1886.
[7]) Curtius Berl. Ber. 16 754 Anm. 1883.

zurückblieb. Mit den Halogenen selbst in Berührung gebracht, entstehen dihalogenierte Fettsäure-Ester mit den Halogenen an demselben Kohlenstoffatome.

Direkten Ersatz der Amidogruppe durch Chlor glaubte *Tilden*[1]) durch Einwirkung von Nitrosylchlorid auf Amidosäuren erzielen zu können. Er erhielt aus Glycocoll Monochloressigsäure, aus Asparagin Chlorbernsteinsäure und findet darin Grund gegen die Auffassung *Erlenmayer*'s von der ringförmigen Structur des Glycocoll's und der Asparaginsäure aufzutreten. Man darf wohl die Einwirkung von Nitrosylchlorid, die sich im vorerwähnten Sinne erst bei höherer Temperatur geltend macht, dem Gemenge von salpetriger Säure und Salzsäure neben einander gleichstellen und somit auf die Reaction von *Curtius* zurückführen.

Während die Chlorirung in erster Linie α-Chlorsubstitutionsprodukte liefert, ist beim Ausgehen von Oxy- und Diazoverbindungen der Ort des Chloreintrittes durch die Stellung des Hydroxyls bezw. der Diazogruppe gegeben.

Ein wesentlich verschiedenes Verfahren stellt die Addition von Halogenwasserstoff und Halogenen an ungesättigte Säuren dar, wobei sich das Halogen möglichst entfernt von der Carboxylgruppe anlagert.

Hier schliesst sich auch die Beobachtung von *Fürst*[2]) an, wonach aus Äthylen durch Anlagerung von Chlordioxyd Monochloressigsäure gebildet wird.

---

[1]) Tilden Journ. chem. Soc. 1895 I 489—93
Berl. Ber. 28 R. 646, 1895
Ch. Cbl. 1895 II 30.

[2]) Fürst Ann. Chem. 206 81, 1880.

Ferner entstehen halogensubstituirte Fettsäuren analog wie bei den Fettsäuren durch Oxydation der betreffenden Alcohole oder Aldehyde mit Salpetersäure, Chromsäure, Kaliumpermanganat oder Kaliumdichromat.

Die von mir mitzuteilenden Erfahrungen schliessen sich am nächsten jenen von *Curtius* und *Tilden* an, indem sie zeigen, dass unter geeigneten Bedingungen die NH_2-Gruppe der Amidofettsäuren einen Ersatz durch Chlor erfahren kann, und dass diese Darstellungsweise gechlorter Fettsäuren allgemeine Verwendung zulässt. Aufmerksam wurde ich auf dieses Verfahren durch einen gelegentlichen Befund.

Bei auf Anregung von Herrn Professor *Hofmeister* angestellten Versuchen aus den Spaltungsprodukten des Eiweisses, erhalten durch Zerkochen von Eieralbumin mit concentrirter Salzsäure, durch Einwirkung von salpetriger Säure zu den zugehörigen Oxysäuren zu gelangen, erhielt ich vorwiegend gechlorte Verbindungen. Die ausgeätherten Reactionsproducte hinterliessen nach dem Abdestillieren des Äthers einen Sirup, aus dem nach zweitägigem Stehen schöne, derbe Krystalle anschossen, die Chlor enthielten. Die Elementaranalysen ergaben die für Chlorbernsteinsäure verlangten Zahlen.

Da Asparaginsäure ein constantes, wenn auch meistens nur in geringer Menge auftretendes Spaltungsprodukt der Eiweisskörper darstellt, lag die Vermutung nahe, dass die gefundene Chlorbernsteinsäure von dieser abstammt, was mich veranlasste

zu untersuchen, wie sich unter den gewählten Reactionsbedingungen die Asparaginsäure verhalten möge. Auch in diesem Falle erhielt ich dieselbe Säure.

Es wurden nun mit wechselnden Mengen von Salzsäure der Versuch angestellt, aus verschiedenen Amidosäuren und Basen zu chlorierten Produkten zu gelangen. Die beste Ausbeute erhielt ich beim Lösen beziehungsweise Suspendieren der Amidosäure in der zehnfachen Menge concentrierter Salzsäure und tropfenweisem Zufügen von molecularen Mengen Natriumnitrit in concentrierter gesättigter Lösung. Das Resultat fiel positiv aus für die Amidosäuren der Essig- und Oxalsäurereihe, ferner für die Amidosäuren der aromatischen Reihe mit dem Sitze des NH_2 in der Seitenkette. Anders verlief die Reaction beim Tyrosin, wo anscheinend neben der Chlorirung der Ersatz der Hydoxylgruppe durch eine NO_2-Gruppe vor sich geht. Die aromatischen Amidosäuren mit NH_2 am Kerne, sowohl wie die aromatischen und aliphatischen Basen, lassen sich nicht nach demselben Schema in chlorierte Produkte überführen, wenigstens gelang es mir nicht solche zu erhalten.

Von Nutzen dürfte diese Art der Gewinnung von chlorirten Säuren sein in den allerdings seltenen Fällen, wo Amidosäuren leichter zu beschaffen sind als die entsprechenden freien Säuren, so bei Leucin und Glutaminsäure, eventuell auch für die zur Darstellung der activen Modificationen von gechlorten Säuren aus den in der Natur vorkommenden activen Amidosäuren. Da die Reaction schon

bei Zimmertemperatur vor sich geht dürften einheitliche optisch active Produkte entstehen.

In der That gelang es mir mittelst meiner Methode zwei neue gechlorte Säuren, α-Chlorisobutylessigsäure und α-Chlorglutarsäure darzustellen.

Im Vergleich zu den vorgenannten Verfahren zur Gewinnung von α substituirten Monochlorfettsäuren bietet dasjenige aus Amidosäuren auch gewisse Vorteile. *Markownikow* stellte zwar die Regel auf, dass bei dem Substitutionsverfahren stets α substituirte Fettsäuren entstünden. *Erlenmeyer*[1]) bewies aber bald, dass der Einfluss der Temperatur dabei eine Rolle spiele und änderte die Regel dahin ab, dass nur bei Reactionen, die 100° nicht übersteigen, vorzugsweise α-Derivate entstehen, bei höherer Temperatur aber die Bildung von β-Derivaten in grösserem Umfange stattfindet. Doch blieb auch diese Regel nicht ohne Ausnahme. So fand *Balbiano*[2]) bei der Chlorirung der Buttersäure mit gasförmigem Chlor, dass schon bei gewöhnlicher Temperatur ausschliesslich β-Chlorbuttersäure entsteht. Auch nach dem *Hell-Volhard*'schen Verfahren entstehen nicht immer einheitliche Produkte. Nach der *Anwers-Bernhardi*'schen[3]) Regel nehmen bei diesem Verfahren aliphatische Mono- und Dicarbonsäuren so viel Atome Halogen auf, als sie Carboxylgruppen besitzen, vorausgesetzt, dass sich neben jeder Gruppe mindestens ein Wasserstoffatom be-

---

[1]) Erlenmeyer Berl. Ber. 14 1318 1881.

[2]) Balbiano Berl. Ber. 10 1749 1877. Berl. Ber. 11 348 1878.

[3]) Anwers-Bernhardi Berl. Ber. 24 2216 1891.

findet [1]). Auch einbasische Säuren können höher chloriert werden, allerdings nur in extremen Fällen, bei zu heftiger und zu langer Einwirkung. Also bei allen erwähnten Verfahren ist entweder Bisubstitution, Bildung von β-Derivaten oder andern unliebsamen Nebenprodukten, die je nach dem angewandten Überträger verschieden sind, nicht ausgeschlossen; ferner bedarf es bei diesen Bildungsweisen immer einer Erwärmung auf dem Wasserbade bis zu 70—80°, was der Bildung von Chlorderivaten der höheren Fettsäuren hinderlich ist, da die Beständigkeit der Chlorfettsäuren mit steigendem Moleculargewichte abnimmt.

Von der *Curtius*'schen Methode unterscheidet sich die Darstellungsart der α-chlorsubstituirten Produkte aus α-Amidosäuren nur dadurch, dass sie nicht die Ester, sondern die freien Säuren liefert. Durch Verseifen letztere zu gewinnen, ist nicht möglich, ohne dass Chlor partiell oder vollständig eliminiert wird.

Wir finden in der Umbildung der Amidosäuren in α-chlorsubstituirte Säuren ferner ein neues Charakteristicum für Amidosäuren, welche die NH_2-Gruppe als solche enthalten. Zum Nachweise genügt schon wenig Substanz; man löst oder suspendiert die betreffende Substanz in der zehnfachen Menge concentrirter Salzsäure, behandelt mit Natriumnitritlösung, wobei das gechlorte mit Äther extrahirbare Produkt entsteht. Der Verdunstungsrückstand des Äthers wird mit Salpetersäure angesäuert und mit

[1]) Anwers-Bernhardi Berl. Ber. 24 2216 1891.

Silbernitratlösung im Überschuss versetzt, wobei anhaftende Salzsäure niedergeschlagen wird. Das Filtrat liefert mit concentrirter Salpetersäure gekocht von neuem einen reichlichen Chlorsilberniederschlag. Die Entstehung von chlorsubstituirten Fettsäuren vom Glycocoll aufwärts, macht sich überdies schon durch das Auftreten öliger Tropfen bemerkbar.

Für die physiologische Chemie dürfte die Reaktionsfähigkeit der Amidosäuren nach dieser Richtung hin insofern von Interesse sein, weil man damit Aufschluss über die das Eiweissmolekül bildenden Mono- und Diamidosäuren in anderer als bisher eingeschlagener Richtung erhalten kann. Herr Prof. *Hofmeister* hat für die Weiterführung der Untersuchungen unter zugrundelegung dieser Erfahrungen bereits Sorge getragen.

Um den in Rede stehenden chemischen Prozess am einfachsten zu erklären, möchte ich die Diazotirung der Fettsäuren nach dem *Curtius*'schen Verfahren etwas näher in's Auge fassen.

P. Griess war es, welcher zuerst beim Behandeln eines aromatischen Amines zu Diazo-Verbindungen gelangte und damit den Fortschritt der Chemie der aromatischen Reihe mächtig förderte. Verwandt mit dieser letzteren Wirkungsweise der salpetrigen Säure auf aromatische Amine, aber weit später beobachtet, ist die gemässigte Einwirkung genannter Säure auf die aliphatischen Amidosäureester. Man bemühte sich lange den Weg, welchen *Griess* bei der Diazotirung eingeschlagen hatte, auf Körper der Fettreihe zu übertragen. Es gelang aber nicht ein stickstoffhaltiges Zwischenprodukt zu fixieren, da die Reak-

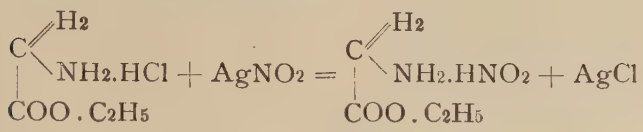
tion stets weiter bis zur völligen Eliminierung des Stickstoffes verlief. Man war der Meinung, dass aliphatische Diazo-Verbindungen nicht existensfähig seien, bis im Jahre 1883 *Curtius*[1]) durch Versuche mit Amidosäure-Estern auf stickstoffhaltige Verbindungen der Fettreihe stiess und Körper erhielt, die sich an die *Griess*'schen Diazokörper eng anlehnten. Der Grund, weshalb man den Fettsäureamiden diese Eigenschaft absprach, liegt hauptsächlich darin, dass früher zum Studium der Reaktion die freien Amidosäuren ausschliesslich herangezogen wurden, während die aliphatischen Diazo-Verbindungen in Form der freien Säure kaum beständig sind, sondern nur als Salze, Ester oder Amide, d. h. also nur dann, wenn der Hydroxylwasserstoff durch weniger reaktionsfähige Gruppen ersetzt ist.

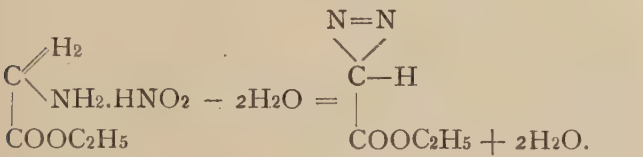
Curtius bringt eine concentrirte Lösung von salzsaurem Glycocoläthylester mit einer gesättigten Kaliumnitritlösung zusammen, wobei sich ein gelblich gefärbtes Öl abscheidet, das in darüber geschichteten Äther hineingeht und die Diazo-Verbindung des Glycocollesters darstellt. Die Reaktion wird unterstützt durch Zusatz einiger Tropfen concentrirter Schwefelsäure, die als wasserentziehendes Mittel fungiert, bei der Abspaltung von zwei Molekülen Wasser aus dem intermediär entstandenen Nitrite. Letzteres stellt einen schönen krystallinischen Körper dar, welcher von demselben Forscher beim Arbeiten in absolut ätherischer Lösung mit reinem und trocknem Materiale gefasst wurde.

---

[1]) Curtius J., pr. 39 108 1889.

Das Resultat der Einwirkung von salpetriger Säure auf Amidosäureester lässt sich in folgenden Formeln zusammenfassen:

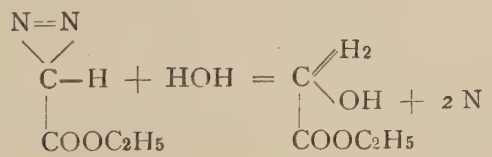


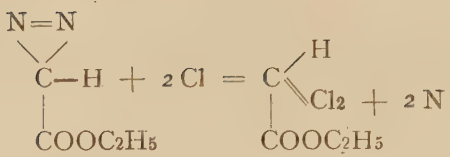


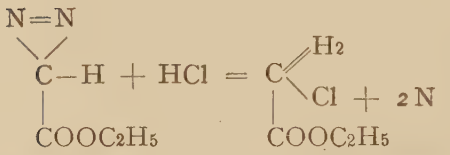
Der Beweis für die Richtigkeit dieser Formel resp. Constitution hat der Forscher geliefert durch die Untersuchungen der weiteren Derivate, welche diese und ähnliche Verbindungen liefern.

Die Diazo-Verbindungen der Fettreihe sind sehr reaktionsfähig; die beiden Stickstoffatome der zweiwertigen Gruppe zeigen das Bestreben gemeinsam miteinander auszutreten, was veranlasst wird, wenn Salzsäure oder Wasser darauf einwirken; auch Halogene, Aldehyde und andere Körper können in Reaktion treten.

Der sich bei Einwirkung von Wasser, Halogen oder Halogenwasserstoffsäure abspielende Prozess, lässt sich in folgenden Formeln veranschaulichen:







Der Stickstoff wird nahezu quantitativ abgegeben und entweicht meistens unter Selbsterwärmung des Gemisches. Als Reaktionsprodukt hinterbleibt, je nach dem einwirkenden Agens der Ester einer Oxy-, Mono- oder Dichlorfettsäure. Voraussichtlich würden auch nach demselben Schema die Diamidofettsäuren und β, γ etc. Amidosäuren reagieren.

Es bieten sich sonach für die Erklärung der von mir beobachteten scheinbaren direkten Überführung der Amidosäuren in Chlorverbindungen zwei Möglichkeiten:

1. Intermediär entstehen Oxysäuren.
2. Intermediär entstehen Diazosäuren.

Hierzu ist folgendes zu bemerken.

Es ist allerdings eine geläufige Reaktion aus Oxysäuren mit Halogenwasserstoffsäure halogensubstituirte Fettsäuren zu erhalten, analog der Bildung von Alkylchloriden aus Alkoholen; jedoch spielt sich dieser Prozess nicht bei gewöhnlicher Temperatur ab, es bedarf dazu schon einer längeren Erwärmung auf 120°. Erklären könnte man sich in unserm Fall den Vorgang allenfalls dadurch, dass

Oxysäuren entstünden, aber in statu nascendi, wo ja Körper bedeutend reaktionsfähiger sind, unter Wasserausscheidung mit der ihnen begegnenden Salzsäure reagierten. Wenn diese Möglichkeit auch nicht ganz auszuschliessen ist, so neige ich nach allem, was *Curtius* uns gelehrt hat, mehr zur zweiten Annahme, welche in dem Verhalten der entsprechenden aromatischen Verbindungen ihre volle Analogie findet. Die schon *Griess* bekannte Überführbarkeit der aromatischen Diazo-Verbindungen in die entsprechenden Halogenderivate hat unter Verwendung eines Chlorüberträgers nämlich in Form der *Sandmeyer*'schen Reaction ausgedehnte Verwendung gefunden *).

Vermutlich beruht auch das von *S.M. Losanitsch* [1]) angegebene aber wenig empfehlenswerte Verfahren zur direkten Überführung aromatischer Amine in Halogenverbindungen durch Einwirkung von Salz- und Salpetersäure, auf der unter partiellen Oxydation der Amine entstehenden Bildung von salpetriger Säure neben überschüssiger Salzsäure.

Es lässt sich sonach der chemische Vorgang beim Behandeln von aliphatischen Amidosäuren mit salpetriger Säure in concentrirter Salzsäure am einfachsten in die Formel fassen:

$$\begin{array}{l} CH_2 \\ | \\ CNH_2ClH \\ | \\ COOH \end{array} + HNO_2 = \begin{array}{l} CH_2 \\ | \\ CCl \\ | \\ COOH \end{array} + 2N + 2H_2O$$

[1]) Losanitsch Berl. Ber. 18 38, 1885.

*) Der Versuch auch in meinem Falle die Ausbeute an gechlorten Verbindungen durch Anwendung von Kupferchlorür zu steigern war übrigens erfolglos.

Da der als Zwischenglied auftretende Diazokörper, der bei Anwesenheit von viel Wasser nicht zur Chlor- sondern Oxyverbindung führt, ist klar, dass ihm während der Reaktion möglichst wenig Wassermoleküle, aber desto mehr Salzsäuremoleküle zur Verfügung stehen müssen, d. h. dass die Reaktion in möglichst concentrirter nahezu mit Salzsäuregas gesättigter Lösung ablaufen muss, wenn die Ausbeute eine befriedigende sein soll.

Experimenteller Teil.

Darstellung von Chlorbernsteinsäure aus Eieralbumin.

Ich kochte Eiereiweiss mit der dreifachen Menge concentrirter Salzsäure auf dem Sandbade während fünf Stunden am Steigrohre, filtrierte nach dem völligen Erkalten die schwarzbraune Lösung von ausgeschiedenen schwarzen Produkten „Melaninen" ab und liess unter Umrühren und Kühlen mit Wasser eine gesättigte wässerige Lösung von Natriumnitrit aus einer Pipette tropfenweise zufliessen. Die Amidosäuren mögen hier in annähernd 20% Salzsäure gelöst gewesen sein. Die angewandte Menge Natriumnitrit betrug 80 g auf 100 g Eiweiss, 10% mehr als die auf 15% N. berechnete Menge. Nachdem etwa die Hälfte der Natriumnitritlösung verbraucht war, nahm die Flüssigkeit eine hellgelbe Färbung an und trübte sich unter Ausscheidung öliger Tropfen, die sich auf dem Boden des Gefässes ansammelten. Auf der Oberfläche schwamm eine schwarze, harzige Masse, die entfernt wurde. Es trat reichliche Entwicklung von Stickstoff und Kohlensäure auf. Die zweite Hälfte

der Natriumnitritlösung wurde ebenfalls vorsichtig zugefügt und das Gemisch alsdann eine Zeit lang sich selbst überlassen. Um die überschüssige salpetrige Säure und das Stickoxyd zu vertreiben, leitete ich eine Stunde lang Luft durch das Gemenge und trennte die beiden Schichten im Scheidetrichter. Die hellgelbe wässrige Lösung wurde durch Schütteln mit Äther erschöpft und die ätherische Lösung auf einem mässig erwärmten Wasserbade abdestilliert. Aus dem sirupösen Rückstande krystallisierte ein Körper aus, der von der Mutterlauge abgesaugt, mit wenig Äther nachgewaschen und durch Umkrystallisieren aus letzterem Lösungsmittel gereinigt wurde. Die Krystalle zeigten den Schmelzpunkt 174°.

Die im Vacuum-Exsiccator getrocknete Säure ergab folgende Werte:

I. 0,2537 g trockner Substanz lieferten 0,2362 AgCl
II. 0,2913 „ „ „ „ 0,2726 „

Die mit chromsaurem Blei ausgeführten Verbrennungun ergaben folgende Zahlen:

I. 0,1827 g Säure lieferten 0,2118 g CO_2 und 0,0567 g H_2O.

II. 0,1561 g Säure lieferten 0,1815 g CO_2 und 0,0477 g H_2O.

Berechnet für $C_4H_5ClO_4$:	Gefunden:	
	I.	II.
C 31.48 %	31.61 %	31.71 %
H 3.27 %	3.45 %	3.39 %
* Cl 23.25 %	23.02 %	23.13 %

* Obige Chlorbestimmungen sowohl als die folgenden wurden nach Carius ausgeführt, die Verbrennungen durch Mischen der Substanzen mit Bleichromat.

Es lag sonach eine Monochlor-Bernsteinsäure vor, welche ihrem Schmelzpunkte nach mit einer der activen Modifikationen vermutlich mit der von *Tilden* und *Marshall* aus Asparagin durch Nitrosylchlorid neben Fumarsäure erhaltenen l-Chlorbernsteinsäure, identisch ist.

Darstellung von Monochloressigsäure aus Glycocoll.

5 g käufliches Glycocoll wurden mit der zehnfachen Menge concentrirter Salzsäure angerieben und unter Kühlen mit einer gesättigten Natriumnitritlösung, enthaltend 5 g salpetrigsaures Natrium, tropfenweise versetzt; dann überliess ich das Gemisch einige Zeit sich selbst, leitete eine halbe Stunde lang Luft durch und ätherte aus. Der ätherische Rückstand krystallisierte im Exsiccator aus und wog 2,3 g. Da Monochloressigsäure in Wasser leichter löslich ist als in Äther, kann durch Ausäthern nicht festgestellt werden, ob die Reaktion quantitativ verläuft, doch kann man mit Sicherheit annehmen, dass 40% des angewandten Glycocolls als gechlorte Säure erhalten werden.

Die durch Destillation rein erhaltenen Krystalle wurden durch den Schmelzpunkt identificiert (62°).

Bei der Chlorbestimmung erhielt ich folgende Zahlen:

I 0,2775 g Säure gaben 0,3767 AgCl
II 0,2634 g „ „ 0,3574 „

Berechnet für $C_2H_3ClO_2$:	Gefunden:	
	I	II
Cl 33.48%	33.59%	33.53%.

Darstellung von Phenylchloressigsäure aus Phenylamidoessigsäure.

Die Amidosäure wurde nach der Methode von *Tiemann*[1]) dargestellt, durch Erhitzen von molekularen Mengen Benzaldehydcyanhydrin und absolut alkoholischem Ammoniak während ca. 8 Stunden bei 80° in einer Sodawasserflasche, alsdann am Rückflusskühler durch 8 Stunden mit Salzsäure verseift, von harzigen Ausscheidungen abfiltriert, etwas eingeengt und durch genaue Neutralisation mit Ammoniak die gebildete Amidosäure ausgeschieden. Das Phenylglycocoll löste ich alsdann in Ammoniak, entfärbte mit kleinen Mengen Bleiacetat, befreite durch einige Blasen Schwefelwasserstoff von Bleiüberschuss und fällte durch Essigsäure und Alcohol.

10 g dieses Präparates wurden genau wie bei den vorhergehenden Amidosäuren in salzsaurer Lösung mit 5.5 g Natriumnitrit behandelt, das Reaktionsprodukt ausgeäthert und der Destillationsrückstand, ein gelber Sirup, zur Krystallisation in den Exsiccator gestellt. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 8.3 g, war also nahezu quantitativ. Durch Umkrystallisieren aus heissem Ligroin erhielt ich eine bei 78° schmelzende gechlorte Säure, für welche folgende Chlorwerte gefunden wurden:

I 0,2410 g der Substanz lieferten 0,2022 AgCl
II 0,2503 „ „ „ „ 0,2120 „

Berechnet für $C_8H_7ClO_2$:	Gefunden:	
	I	II
Cl 20.79%	20.67%	20.93%.

[1]) Tiemann Berl. Ber.. 13 383, 1880.

Darstellung von α-Chlorglutarsäure aus Glutaminsäure.

Die Glutaminsäure gewann ich aus käuflichem Caseïn durch Kochen mit der dreifachen Menge concentrirter Salzsäure während fünf Stunden am Steigrohre. Der Zerkochungsflüssigkeit setzte ich nach vorausgegangener Verdünnung mit Wasser auf je 100 Teile Caseïn 10 Teile Phosphorwolframsäure in Lösung zu und liess im Eiskasten absetzen. Von dem schlammigen schwarzen Niederschlage und aufschwimmenden Fette wurde abfiltrirt, das Filtrat zur Sirupdicke eingeengt, mit Salzsäuregas gesättigt und das Gemisch über zuletzt genannter Säure unter einer Glasglocke an einem kühlen Orte aufgestellt. Schon nach einigen Stunden schieden sich aus der hellbraunen Lösung glänzende Krystalle aus, nach achttägigem Stehen war der Inhalt des Glases zu einer salbenartigen Masse erstarrt. Der Krystallbrei wurde an einer guten Saugpumpe während 10 Stunden abgesaugt, die Krystalle auf poröse Thonplatten aufgestrichen, welche die noch anhaftende Mutterlauge rasch aufsaugten, so dass auf dem Thone eine verfilzte, fast völlig weisse Kruste zurückblieb. Letztere wurde abgekratzt, in wenig Wasser gelöst, mit Tierkohle entfärbt und aus der farblosen Lösung die Glutaminsäure als salzsaures Salz durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure ausgeschieden. Zwei Kilo des noch stark verunreinigten technischen Caseïns lieferten auf diese Weise behandelt 320 g reine salzsaure Glutaminsäure, die ich in Portionen zu 100 g auf α-Chlorglutarsäure verarbeitete.

Auf 100 Teile salzsaure Glutaminsäure verwandte ich 45 Teile Natriumnitrit und verfuhr genau wie vorher bei der Darstellung der gechlorten Produkte, nur wurde der ätherische Auszug diesmal nicht durch Destillation auf dem Wasserbade eingeengt, weil man sonst Gefahr läuft, dass sich die neue Säure zersetzt. Das Verjagen des Äthers geschah im Vacuum bei einer Temperatur, die 30° nicht überschritt. Der Rückstand, ein gelber Sirup, wurde in eine flache Krystallisierschale gebracht, durch Evacuieren im Exsiccator von dem noch anhaftenden Äther befreit, wobei sich die gechlorte Säure mikrokrystallinisch ausschied. Beim Aufstreichen auf Thonplatten verschwand die anhaftende Mutterlauge und ein weisser Krystallüberzug blieb zurück. Nach öfterem Umkrystallisieren aus wasserfreiem Äther erhielt ich durch Überschichten der ätherischen Lösung mit Ligroin bis zur beginnenden Trübung grosse, 1 cm lange pyramidenartige Gebilde, die aus lauter kleinen Krystallen aufgebaut waren. Die einzelnen Kryställchen waren jedoch zu klein, um einer Messung unterzogen werden zu können. Die Ausbeute überstieg nicht 20% der verarbeiteten salzsauren Glutaminsäure; ein Theil davon scheint durch Oxydation verloren zu gehen, denn es tritt neben Stickstoff- auch reichliche Kohlensäureentwicklung auf.

Der Schmelzpunkt der Krystalle liegt bei 100°, bei 97° sintern dieselben zusammen und sind bei 100° ganz geschmolzen. Die α-Chlorglutarsäure löst sich sehr leicht in Wasser, Alcohol, Äther und Aceton, ist unlöslich in Benzol, Chloroform und

Ligroïn. Mit Wasser zersetzt sie sich aber leicht unter Abgabe ihres Chlors, das als Salzsäure in der Flüssigkeit gefunden wird; ebenso leicht zersetzlich sind die Salze in wässeriger Lösung.

Bei der Chlorbestimmung erhielt ich folgende Werte:

I 0,2559 g Säure gaben 0,2213 g AgCl
II 0,2718 „ „ „ 0,2347 „ „

Die Elementaranalyse der bei 35° getrockneten Substanz gab folgende Zahlen:

I 0,1818 g Säure lieferten 0,2416 g CO_2 und 0,0704 g H_2O.

II 0,1851 g Säure lieferten 0,2454 g CO_2 und 0,0715 g H_2O.

Berechnet für $C_5H_7ClO_4$:	Gefunden:	
	I	II
C 36,05 %	36,24 %	36,16 %
H 4,20 %	4,30 %	4,29 %
Cl 21,30 %	21,42 %	21,38 %

Salze der α-Chlorglutarsäure.

Baryumsalz.

Etwa 2 g reiner Säure wurden in 20 g absoluten Methylalcohol gelöst, und mit einer methylalkoholischen Barytlösung neutralisiert. Es schied sich sofort das Baryumsalz als weisser, voluminöser Niederschlag aus, der nach dem Auswaschen mit Methylalkohol und Trocknen bei 35° zur Baryum- und Chlorbestimmung diente. Das Salz ist in Wasser leicht löslich, aber nicht ohne Chlorabspaltung und fällt auf Zusatz von Alcohol wieder aus.

I 0,2148 g des trocknen Salzes gaben 0,1001 g AgCl
II 0,2645 „ „ „ „ „ 0,1247 „ „

Baryum wurde als Baryumsulfat bestimmt.

I 0,3168 g lieferten 0,2448 g $BaSO_4$.
II 0,1897 „ „ 0,1463 „ „

Berechnet für $C_5H_5ClO_4Ba$:		Gefunden:	
		I	II
Cl	11,75 %	11,55 %	11,69 %
Ba	45,52 %	45,49 %	45,45 %.

Kupfersalz.

3,4 g reine Säure wurden in absolutem Methylalkohol gelöst, mit methylalkoholischem Ammoniak genau neutralisiert und mit einer Lösung von Kupferchlorid in genanntem Lösungsmittel versetzt, bis kein Niederschlag mehr erfolgte. Der hellblaue Niederschlag wurde ausgewaschen und getrocknet. Die Versuche, sowohl das Kupfersalz als das Baryumsalz aus Wasser umzukrystallisieren, scheiterten an der leichten Zersetzlichkeit der Chlorglutarsäure.

Das auf diese Weise gewonnene Salz wurde analysiert; die Analyse lieferte folgende Zahlen:

I 0,2628 g bei 35° getrocknetes Cusalz gaben 0,1649 g AgCl.

II 0,2916 g bei 35° getrocknetes Cusalz gaben 0,1808 g AgCl.

Kupfer wurde als Kupferoxyd bestimmt.

I 0,2631 g Kupfersalz gaben 0,0917 g CuO.
II 0,2153 „ „ „ 0,0752 „ „

Berechnet für $C_5H_5ClO_4Cu$:		Gefunden:	
		I	II
Cl	15,55 %	15,53 %	15,37 %
Cu	27,99 %	27,83 %	27,91 %.

Ester der α-Chlorglutarsäure.

α-Chlorglutarsäurediäthylester.

5 g reiner Säure wurden in absolutem Äthylalkohol, der zuvor mit Salzsäuregas bei 0° gesättigt war, gelöst, die Lösung während drei Tagen im Eisschranke sich selbst überlassen, alsdann in Eiswasser gegossen, der Ester im Scheidetrichter abgetrennt und mit Natriumkarbonatlösung geschüttelt, bis die saure Reaktion verschwunden war. Das anhaftende Natriumkarbonat lässt sich durch Ausschütteln mit Wasser dem gegenüber der Ester weit beständiger ist als Säure und Salze, leicht auswaschen. Ich trocknete den Ester in ätherischer Lösung über Chlorcalcium und destillierte denselben im Vacuum.

α-Chlorglutarsäurediäthylester ist schwerer als Wasser, hat das spez. Gewicht 1,14 bei 23°, siedet im Vacuum (15 mm Druck) bei 140 – 145°, bei gewöhnlichem Druck nicht unzersetzt etwa bei 245° (i. D.) und besitzt angenehmen Geruch.

Bei der Chlorbestimmung lieferte er folgende Zahlen:

I 0,3510 g Ester gaben 0,2234 g AgCl
II 0,2810 „ „ „ 0,1880 „ „

Der Verbrennung unterworfen gab er folgende Werte:

I 0,1829 g Ester gaben 0,3262 g CO_2 und 0,1123 g H_2O.
II 0,2035 g Ester gaben 0,3617 g CO_2 und 0,1254 g H_2O.

Berechnet für $C_9H_{15}ClO_4$:	Gefunden:	
	I	II
C 48,56 %	48,64 %	48,47 %
H 6,75 %	6,82 %	6,85 %
Cl 15,94 %	15,76 %	16,09 %

Überführen der α-Chlorglutarsäure in die entsprechende Oxysäure.

Wie bereits erwähnt zersetzt sich die α-Chlorglutarsäure leicht in Wasser, indem sie Chlor als Salzsäure abgibt, das entstehende Produkt müsste also eine Oxysäure sein. Ich stellte eine 5 % wässerige Lösung der Säure dar und liess dieselbe zwei Tage in einem Digestorium bei 40 – 50° stehen, neutralisierte alsdann mit Natronlauge und dampfte bis auf 20 ccm ein. Die mit Schwefelsäure angesäuerte Lösung wurde ausgeäthert und der Auszug auf dem Wasserbade abdestilliert. Der sirupöse Rückstand erstarrte über Schwefelsäure aufbewahrt zu einer krystallinischen Masse vom Schmelzpunkte 72°.

Um mich zu vergewissern, dass die Säure auch die verlangte α-Oxysäure war, stellte ich das charakteristische Zinksalz dar. Die Krystallmasse wurde in wässeriger Lösung mit Zinkkarbonat erwärmt, das überschüssige kohlensaure Zink mit Wasser wiederholt ausgekocht und die vereinigten Filtrate eingedampft, ohne dass etwas auskrystallisierte. Der hinterbliebene Sirup krystallisierte zum Teil über Nacht aus. Die Krystalle liessen sich mit wenig Wasser von der anhaftenden dickflüssigen Mutterlauge befreien. Tags darauf zeigte das Waschwasser eine reichliche Krystallisation, welche ab-

gesaugt und mit der ersten Portion zusammen durch Umkrystallisieren gereinigt wurde. Beim Lösen bedurfte es aber einer grössern Menge Wassers als zuvor; schon beim Eindampfen schieden sich warzenförmige Krystalle aus, die nach dem Erkalten der Lösung sich noch vermehrten und mikroskopisch untersucht aus lauter kleinen Tafeln bestanden.

Die Zinkbestimmungen in dem bei 125° getrockneten Salze gaben folgende Zahlen:

I 0,1737 g Zinksalz lieferten 0,0667 g ZnO
II 0,2174 „ „ „ 0,0842 „ „

Berechnet für wasserfreies $ZnC_5H_6O_5$:	Gefunden: I	II
Zn 30,94%	30,86%	31,09%

Es unterliegt also keinem Zweifel mehr, dass das aus Glutaminsäure erhaltene gechlorte Produkt die zugehörige α-Chlorglutarsäure ist.

Darstellung von α-Chlorisobutylessigsäure aus Leucin.

Das verarbeitete Leucin wurde erhalten durch 24stündiges Kochen von Hornspähnen[1]) mit 25% Schwefelsäure. Die Zersetzungsflüssigkeit wurde mit gelöschtem Kalk vom grössten Teile der Schwefelsäure befreit und eingedampft. Die durch Stehenlassen aus der gelben Flüssigkeit erhaltenen Krystallmassen gaben in wässeriger Lösung mit Tierkohle gekocht ein farbloses Filtrat, das in der Siedehitze mit Kupferkarbonat behandelt wurde, wobei sich ein Niederschlag von Leucinkupfer bildete, welches nach dem Auswaschen mit Schwefelwasserstoff zer-

[1]) Hammarsten Lehrbuch der physiol. Chemie S. 269.

legt wurde. Das erhaltene Leucin krystallisierte ich aus ammoniakalischem Alkohol um und erhielt auf diese Weise ein sehr reines von Tyrosin freies Präparat. Es gab wenigstens keine Millon'sche Reaktion mehr.

Die Ausbeute an Leucin war eine sehr unbefriedigende, was daher rührt, dass Leucinkupfer bei Anwesenheit von Kupfersalzen anderer Amidosäuren weit löslicher ist als in reinem Zustande. Aus dem Kupferniederschlage erhielt ich auf diese Weise aus 3 Kilo Hornspähnen nicht mehr als 50 g reines Leucin.

Ich verarbeitete dasselbe in Portionen von 25 g wie das Glycocoll. Man muss auch hier mit Wasser kühlen, damit die Temperatur nicht über Zimmerwärme steigt. Als die Hälfte der Natriumnitritlösung verbraucht war, trübte sich das Gemisch durch ausgeschiedene ölige Tropfen, die sich an der Oberfläche sammelten. Durch Ausäthern gewann ich diese ölige Schicht und destillierte bei einer 30° nicht übersteigenden Temperatur den Äther im Vacuum ab. Die neue Säure blieb als ölige mit Wasser nicht mischbare Flüssigkeit zurück.

Aus den Salzen des so erhaltenen Rohproduktes die reine Säure zu erhalten ist ihrer leichten Zersetzlichkeit wegen nicht möglich; auch durch Verseifen des Esters kann die freie Säure nicht erhalten werden, ohne dass gleichzeitig alles Chlor eliminiert wird. Um die anhaftende Salzsäure und salpetrige Säure einigermassen zu entfernen, sowie einen beigemengten gelben sirupösen Körper zu beseitigen, schüttelte ich in ätherischer Lösung zweimal mit schwach

alkalischem Wasser durch. Die ätherische Schicht wurde durch ein zuvor mit Äther benetztes Filter abfiltriert, mit Chlorcalcium getrocknet und der Äther im Vacuum vertrieben. Der Rückstand war bedeutend weniger gelb gefärbt. Nach zweitägigem Stehen im Exsiccator über Ätzkali benützte ich einen Teil davon zur Chlorbestimmung.

Da keine Salze ohne Abspaltung von Chlor zu erlangen waren, stellte ich aus dem Reste den Äthyl-Ester dar. Die Ausbeute an gechlorter Säure überstieg nicht 20 % des angewendeten Leucins.

Die erhaltene Säure stellt eine ölige, schwach gelbe Flüssigkeit dar, welche spezifisch schwerer als Wasser und damit nicht mischbar ist. Mit Alkohol und Äther mischt sie sich in jedem Verhältnisse. Selbst beim Einstellen in eine Kältemischung zeigt sie keine Spur von Krystallisation. Sie giebt schon bei 40° Salzsäure ab und lässt sich weder im Vacuum noch bei gewöhnlichem Druck destillieren.

Bei der Chlorbestimmung fand ich folgende Zahlen:

I 0,2193 g Säure lieferten 0,2110 g AgCl
II 0,3213 „ „ „ 0,3110 „ „
III 0,2424 „ „ „ 0,2334 „ „

Ber. für $C_6H_{11}ClO_2$:	Gefunden:		
	I	II	II
Cl 23,56 %	23,75 %	23,93 %	23,80 %

Aethylester der α-Chlorisobutylessigsäure.

8 g des auf obige Art von Salzsäure und salpetriger Säure befreiten Chlorproduktes wurden in

die zehnfache Menge von bei 0^0 mit Salzsäuregas gesättigtem, absolutem Aethylalkohol eingetragen und 3 Tage lang im Eisschranke stehen gelassen, dann in Eiswasser gegossen, der ausgeschiedene Ester im Scheidetrichter abgetrennt und die ihm anhaftende Säure durch Natriumkarbonatlösung beseitigt. Nach dem Trocknen mit Chlorcalcium in ätherischer Lösung, destillierte ich im Vacuum bei 15 mm über, wobei der Ester zwischen $91—95^0$ überging.

Der α-Chlorisobutylessigsäure-Aethylester stellt eine farblose, angenehm nach Ananas riechende, mit Wasser nicht mischbare Flüssigkeit dar vom spec. Gew. 1,01 bei 23^0. Er siedet unter Zersetzung bei 190^0 (i. D).

Für den zu erwartenden Ester berechnet sich die Formel $C_8H_{15}ClO_2$, wozu Chlorbestimmungen und Elementaranalysen befriedigende Zahlen gaben.

I. 0,3244 g Ester lieferten 0,2588 g AgCl

II. 0,2800 „ „ „ 0,2242 „ „

I. 0,2412 g Ester gaben 0,4770 g CO_2 und 0,1858 g H_2O.

II. 0,2971 g Ester gaben 0,5846 g CO_2 und 0,2271 g H_2O.

	Berechnet:	Gefunden:	
		I.	II.
C	53,79 %	53,93 %	53,66 %
H	8,41 %	8,56 %	8,49 %
Cl	19,87 %	19,73 %	19,83 %.

Überführen des α-Chlorisobutylessigsäure-Esters in α-Oxyisobutylessigsäure.

Um von dem Ester zu der betreffenden Oxysäure zu gelangen, verseifte ich 4 gr. davon mit heiss gesättigtem Barytwasser, dem etwas Baryumcarbonat zugesetzt wurde, um beim Kochen das lästige Stossen zu verhindern. Nach zehnstündigem Erhitzen war die Verseifung beendigt, der Rückstand wurde wiederholt mit Wasser ausgekocht, in der Lösung der überschüssige Baryt mit Kohlensäure gefällt und das erhaltene Baryumsalz in der Hitze genau mit der benötigten Menge Zinksulfat umgesetzt. Durch wiederholtes Auskochen des entstandenen Niederschlages erhielt ich das schwer lösliche Zinksalz der Oxysäure, welches beim Umkrystallisieren und Einengen der Lösung sich in seidenglänzenden Schuppen abschied, die mikroskopisch betrachtet aus feinen Nadeln bestanden.

Das Salz krystallisiert mit zwei Molekülen Krystallwasser. Folgende Analysen von dem Salze wurden gemacht:

I. 0,2550 gr. lufttrocknes Salz verloren bei 125° 0,0244 gr. H_2O und lieferten 0,0567 gr. ZnO.

II. 0,2386 gr. lufttrocknes Salz verloren bei 125° 0,0230 gr. H_2O und lieferten 0,0529 gr. ZnO.

Berechnet für $(C_6H_{11}O_3)_2Zn + 2H_2O$	Gefunden I.	II.
Zn 17,99 %	17,84 %	17,81 %
H_2O 9,90 %	9,57 %	9,64 %

Berechnet für wasserfreies Salz:	Gefunden:	
	I.	II.
Zn 19,98 %	19,73 %	19,70 %.

Die aus dem Zinksalze nach Ansäuern mit Schwefelsäure und Ausäthern gewonnene freie Säure schmolz bei 67—70°. Selbst nach öfterem Umkrystallisieren des Salzes erlangte ich keine Säure mit schärferem Schmelzpunkte.

Nach *Waage*[1]) schmilzt die aus activem Leucin erhaltene Oxysäure bei 73°, nach *Gmelin*[2]) die aus einem von Hefe und Caseïn abstammenden Leucin dargestellte active Oxysäure bei 72,5°, die aus Hämoglobin erhaltene bei 67—70°. Die von mir erhaltene Säure stimmt in diesem Punkte mit der aus Hämoglobin dargestellten überein, doch weicht sie von dieser wieder durch den Wassergehalt des Zinksalzes ab, der bei *Gmelin* 1/2 bei mir 2 Mol. betrug. Der Grund dieser Verschiedenheiten ist bisher nicht aufgeklärt, doch will ich bemerken, dass das von mir bei der Gewinnung der Oxysäure benützte Leucin nicht ausschliesslich aus Keratin stammte, sondern zu einem kleinen Teile durch Selbstverdauung von Pancreas erhalten war.

[1]) Waage Ann. Chem. 118 287, 1861.
[2]) Gmelin Zeitsch. f. physiolog. Ch. 18 31, 1894.

II.

Einwirkung von Methyl- und Aethylalcohol auf Diazoniumsalze.

Zum genauen Studium dieser vielfach untersuchten Reaktion, die bekanntlich aus Diazoniumsalzen, teils Phenoläther, teils Benzolkohlenwasserstoffe erzeugt, wurde ich durch Herrn Professor *Hantzsch* veranlasst. Durch möglichst quantitative Untersuchungen der Reaktionsprodukte sollten gewisse Widersprüche erklärt, bezw. beseitigt werden, die in zwei fast gleichzeitig vor Kurzem erschienenen Arbeiten betreffs der Mengenverhältnisse der auftretenden Phenoläther und Kohlenwasserstoffe enthalten sind.

Nach den im Würzburger Laboratorium von *G. Spear*[1]) ausgeführten Versuchen sollte aus Benzoldiazoniumchlorid mit absolutem Methylalcohol 20—25 % der berechneten Menge Anisol entstehen, mit absolutem Aethylalcohol 25 % Phenetol. Aus p-Bromdiazoniumbromid und Aethylalcohol wurden

[1]) Berl. Ber. 33 2537, 1900.

sehr geringe Mengen p.-Bromanisol ausser Brombenzol erhalten; Tribromdiazoniumsulfat lieferte unter denselben Bedingungen, d. h. mit Aethylalcohol behandelt, Tribrombenzol neben kleinen Mengen von Tribromphenetol.

Diese Angaben widersprechen denjenigen von *Remsen*[1]) und seinen Schülern, deren Resultate hier kurz erwähnt sein mögen. Diazoniumsulfat mit Methylalkohol ergaben 53 % Anisol, mit Aethylalcohol 50 % Phenetol neben geringen Mengen von Benzol. p-Chlor- und Bromdiazoniumsulfat mit Methylalcohol lieferten nur p-Bromanisol (64 %) und p-Chloranisol (50 %). Aus dem Chlorsalz erhielt *Remsen* mit Aethylalkohol nur Brombenzol (81 %) aus dem Bromsalz 94 % Chlorbenzol neben geringen Mengen von Chlorphenetol.

Da die Anwendung von grössern Mengen reiner Diazoniumsalze erforderlich war zur annähernd quantitativen Bestimmung ihrer Zersetzungsprodukte, versuchte ich zunächst, ob die bisherigen Darstellungsmethoden, bei denen immer nur einige Gramm Salz hergestellt wurden, sich auch für Bereitung grösserer Mengen eigneten.

Bei den Versuchen, Diazoniumchlorid nach den Angaben von *Griess*[2]) aus Anilinchlorid und N_2O_3 darzustellen, erhielt ich ein Salz, das wegen seiner grossen Explosibilität in trocknem Zustande jedenfalls Diazoniumnitrat enthielt. Äusserst unbequem waren

[1]) Americ. chem. Journ. XV. 235, 1894.
IX 387, 1887.
XX 236, 1898.

[2]) Ann. Chem. 137, 39.

ferner die grossen Quantitäten Alcohol und Aether, die zur Abscheidung nötig waren.

Nach der von *Knoevenagel*[1]) und der von *Hirsch*[2]) vorgeschlagenen Methode, in alkoholischer Lösung mit Amylnitrit zu diazotiren, erhielt ich bei Anwendung grösserer Mengen Anilinsalz kein reines, neutrales Diazoniumsalz, sondern selbst bei stundenlanger Einwirkung des Amylnitrits eine sauer reagierende Fällung, die nach allen Reaktionen von unverändertem Anilinsalz herrührte. Bei p-Brom- und Chloranilin ging die Diazotirung zwar viel glatter vor sich, aber beim Arbeiten mit grössern Mengen fand sich auch da fast immer etwas unverändertes Anilinsalz vor.

Als beste Methode für die Darstellung grösserer Mengen reinen, neutralen Diazoniumchlorids empfehle ich folgende: 50 g reines salzsaures Anilin werden in der dreifachen Menge Eisessig gelöst resp. suspendiert und unter Turbinieren portionenweise bei einer 10° nicht übersteigenden Temperatur mit der etwas mehr als berechneten Menge Amylnitrit versetzt. Das ungelöste Anilinsalz verschwindet und die Diazotirung ist complet, sobald eine gezogene Probe mit Natriumacetat keine gelbe Färbung mehr gibt. Die Lösung wird mit Aether versetzt, wobei sich ein dicker Krystallbrei rein weisser Nadeln von Diazoniumchlorid abscheidet, die abgesaugt, mit Aether gewaschen und im Vacuumexsiccator über

---

[1]) Berl. Ber. 23 2 2995, 1890.
28 2 2048. 1895.

[2]) Berl. Ber. 30 1 1148, 1899.

Natronkalk und Chlorcalcium getrocknet wurden. Die Reaktion der wässrigen Lösung war neutral und die Ausbeute fast quantitativ, da rund 53 g Diazoniumchlorid, also 98 % der Theorie erhalten wurden.

Saures Diazoniumsulfat muss aus neutralem Anilinsulfat natürlich in Gegenwart der berechneten Menge Schwefelsäure dargestellt werden. Die Krystallabscheidung wurde ebenfalls mit Aether bewerkstelligt, nachdem dem Eisessiggemische zuvor etwas Alkohol zugefügt war. Es wurden auf diese Art aus 54 g Anilinsulfat 56 g Diazoniumsulfat, also 95 % der Theorie erhalten.

p-Brom- und Chlordiazoniumchlorid liessen sich in grossen Mengen ebenfalls durch Diazotiren der aus den Basen durch Salzsäuregas in ätherischer Lösung gefällten, dann bei 40—50° getrockneten salzsauren Salze mit der dreifachen Menge Eisessig durch Amylnitrit bei gewöhnlicher Temperatur bereiten. Absoluter Aether und fleissiges Umrühren mit einem Glasstabe schieden reines, neutral reagirendes Diazoniumsalz ab. 35 g salzsaures p-Bromanilin ergaben 34 g Diazosalz, also 94 % der berechneten Menge. 35 g salzsaures p-Chloranilin lieferten 33 g Diazoniumsalz = 91 % der theoretischen Ausbeute.

Auch Tribromdiazoniumsalze lassen sich so sehr bequem darstellen. So z. B. entstand das Sulfat aus Tribromanilin und der betreffenden Menge concentrirter Schwefelsäure fast in quantitativer

Ausbeute. 20 g Tribromanilin ergaben 25 g Tribromdiazoniumsulfat = 98 %.

Diazoniumchlorid und Methylalcohol.

78,4 g Diazoniumchlorid wurden in einer Kochflasche mit dem zehnfachen Volumen absoluten Methylalcohol versetzt. Letztere wurde mit einem Rückflusskühler und durch diesen mit einer zum Teil mit Wasser gefüllten Peligot-Röhre verbunden, was den Zweck hatte, etwa entweichende flüchtige Reaktionsprodukte, namentlich Aldehyd aufzunehmen. Reichliche Stickstoffentwicklung trat schon bei gewöhnlicher Temperatur ein, wobei sich das Gemisch auf 50—55° erwärmte. Die Reaktion wurde durch halbstündiges Erhitzen auf dem Wasserbade zu Ende geführt, wobei sich die Lösung schwach rot färbte. Alsdann wurde der Methylalcohol abdestillirt, der Rückstand mit Natronlauge neutralisiert und mit Wasserdämpfen übergetrieben, bis das Destillat klar war. Hierbei blieb nur sehr wenig eines harzigen Rückstandes zurück.

Das alkoholische Destillat wurde mit der sechsfachen Menge Wasser versetzt, wobei sich ein Öl ausschied, das im Scheidetrichter abgetrennt, mit schwach alkalischem Wasser durchgeschüttelt und nach dem Trocknen mit Chlorcalcium destilliert wurde. Es konnte kein Benzol nachgewiesen werden, da gegen 80° gar nichts überging; mit der Entstehung von letzterem wäre auch Bildung von Formaldehyd verknüpft gewesen, der in der Vorlageflüssigkeit sich hätte vorfinden müssen. Diese redu-

cierte aber ammoniakalische Silberlösung gar nicht, folglich war Formaldehyd und Benzol auch nicht in Spuren gebildet worden. Dem entsprechend stieg der Siedepunkt des Öles sehr rasch auf den des Anisols und zwischen 152—157° ging das ganze Produkt bis auf einen ganz geringen Rückstand über. Erhalten wurden 48,18 g = 71 % der theoretischen Menge. Der Fehlbetrag muss den unvermeidlichen Verlusten, namentlich der Löslichkeit des Anisols in den alkoholischen Waschwässern zugeschrieben werden.

Diazoniumchlorid und Aethylalcohol.

64 g Diazoniumchlorid wurden analog wie oben mit der zehnfachen Menge absoluten Aethylalcohol behandelt. Die Lösung entwickelte etwas langsamer Stickstoff. Die nach dem Aufkochen weinrot gefärbte alkoholische Lösung wurde erst für sich, dann mit Wasser destilliert, das alkoholische und wässerige Destillat getrennt behandelt, und aus ersterem durch fractionierte Destillation zwischen 78—83° 1,6 g Benzol abgeschieden.

Dementsprechend hatte sich bei der Reaktion auch etwas Aldehyd gebildet, der in der Vorlage mittelst ammoniakalischer Silberlösung identifiziert wurde. Aus der übrigen Gesammtmasse der Destillate wurden 34,1 g = 62 % Phenetol vom Siedepunkt 170—175° gewonnen.

Diazoniumsulfat und Methylalcohol.

57 g Diazoniumsulfat mit dem zehnfachen Volumen absoluten Holzgeistes behandelt, ergaben

eine weinrote Lösung. Da sowohl Methyl- als auch Aethylalcohol bei gewöhnlicher Temperatur weit träger auf das Sulfat wirken als auf das Chlorid, musste die Reaktion durch Erwärmen auf dem Wasserbade unterstützt werden; im Übrigen wurde genau verfahren wie bei Diazoniumchlorid angegeben. Die Aldehydprobe fiel negativ aus.

Das Produkt der Reaktion war 20,8 g Anisol, 69% der theoretischen Ausbeute. Benzol wurde nicht gefunden.

Diazoniumsulfat und Aethylalcohol.

Aus 40,3 g Diazoniumsulfat erhielt ich nach bereits beschriebenem Verfahren 14,1 g Phenetol = 58% und 0,9 g Benzol.

p-Bromdiazoniumchlorid und Methylalcohol.

30 g p-Bromdiazoniumchlorid wurden in der zehnfachen Menge absoluten Holzgeistes gelöst und auf dem Wasserbade erwärmt, bis die Stickstoffentwicklung aufhörte, wobei die Lösung eine schwach gelbe Färbung annahm. Das alkoholische Destillat wurde mit Wasser versetzt; es entstand eine Trübung, die sich als Öl im Scheidetrichter unten absetzte und abgetrennt wurde. Weder aus dem ersten alcoholischen Destillate, noch aus dem zweiten wässerigen Destillate liess sich beim Fraktionieren der gesammelten und mit Chlorcalcium getrockneten Öle ein constant siedendes Produkt isolieren. Der Siedepunkt lag zwischen 130—220°; danach war ein durch Destillation kaum trennbares Gemisch von Brombenzol und Bromanilin vorhanden, in dem

jedoch das Anisol anscheinend vorherrschte. Das Destillat wurde in eine Fraktion vom Siedepunkt 150—170° und eine solche vom Siedepunkt 170 – 220° zerlegt. In der ersteren wurde das Vorhandensein von Brombenzol durch Umwandeln in Bromnitrobenzol nachgewiesen: das Öl wurde in 90—95° warme concentrierte Salpetersäure (spec. G. 1,15) eingetragen. Beim Ausfällen mit Wasser schied sich neben dem krystallinischen Nitroprodukte noch ziemlich viel Öl ab, welches der Nitrierung entgangen und deshalb mit rauchender Salpetersäure behandelt wurde. Die abermals mit Wasser gefällten Krystalle; denen nur noch wenig Öl anhaftete, wurden abgepresst, aus Alkohol umkrystallisiert und schmolzen alsdann scharf bei 125°, waren also p-Bromnitrobenzol. Ein weiterer Beweis für die Bildung von Brombenzol aus p-Bromdiazoniumchlorid war die Anwesenheit von Aldehyd in der vorgelegten Péligot-Röhre.

Die zweite Fraction vom Sdp. 170—220° wurde ebenfalls in heisse conc. Salpetersäure gegossen, einige Minuten erhitzt und mit Wasser gefällt. Es entstand neben etwas Öl eine reichliche Krystallabscheidung, aus welcher in der soeben beschriebenen Weise rein weisse Krystalle vom Schmelzpunkt 85° erhalten wurden. Dieselben waren danach das von *Réverdin* [1]) beschriebene p-Brom-(o)-nitroanisol vom Schmelzpunkt 85—86°.

Aus 30 g p-Bromdiazoniumchlorid erhielt ich 17,2 g = 66% des von 130—220° siedenden Öl-

[1]) Berl. Ber. 29 2598, 1896.

gemisches, das also hauptsächlich aus p-Bromanisol, untergeordnet aus Brombenzol bestand.

p-Bromdiazoniumchlorid und Aethylalcohol.

30 g dieses Salzes lieferten bei analoger Behandlung 16,7 g = 80% eines zwischen 150—155° siedenden Öles, also fast reines Brombenzol. Die stark reducirenden Eigenschaften der Vorlageflüssigkeit liessen auf grosse Mengen von Aldehyd schliessen. Bromphenetol war jedoch nicht nachzuweisen, da ein höher siedendes Produkt nicht vorhanden war. Dafür hatte sich ziemlich viel mit Wasser nicht flüchtiges Harz gebildet.

p-Chlordiazoniumchlorid und Methylalcohol.

47 g dieses Salzes lieferten mit der zehnfachen Menge Holzgeistes unter Erwärmen in der beim Bromdiazoniumsalz bereits beschriebenen Weise zwei nicht scharf gesonderte Fraktionen, von denen die eine bis 150°, die andere von 150—200° aufgefangen wurde.

Die niedriger siedende Fraktion ergab bei der Behandlung mit rauchender Salpetersäure ein nur in der Kälte erstarrendes Öl. Nach dem Abpressen und fraktionierten Krystallisieren aus Alkohol wurde kein einheitliches Produkt erhalten, da die zuerst ausgeschiedenen Krystalle schon bei 20° zu sintern begannen, aber erst bei 56° ganz geschmolzen waren. Chlornitrobenzol schmilzt bei 32,5°. Obgleich also Chlorbenzol bei der Reaktion wegen des tiefen und unscharfen Schmelzpunktes des Nitrirungsproductes

wohl entstanden sein musste, konnte es doch nicht als reines Chlornitrobenzol isoliert werden.

Die höher siedende zweite Fraktion ergab in gleicher Weise behandelt Krystalle vom Schmelzpunkt 65°.

Eine Stickstoffbestimmung führte zu folgenden Zahlen:

Berechnet für $C_7H_5ClN_2O_5$:	Gefunden:
12,07 % N	12,40 %.

Es lag also das bereits bekannte Dinitrochloranisol vor.

47 g des Diazoniumsalzes liefern 23,1 g = 60 % des Benzol-Anisol-Destillates, in dem jedenfalls das letztere weitaus überwiegt.

p-Chlordiazoniumchlorid und Aethylalkohol.

Aus 28 g dieses Salzes erhielt ich durch Alkoholeinwirkung in der vorher beschriebenen Weise 15,6 g = 87 % Chlorbenzol, welches von 128—135° überging.

Tribromdiazoniumsulfat und Methylalcohol.

22 g des Salzes kochte ich am Rückflusskühler mit der zehnfachen Menge absoluten Methylalcohols, setzte zum Schluss etwas Tierkohle zu und filtrierte die heisse Lösung. Ich versuchte durch fractionierte Krystallisation das etwa entstandene Tribromanisol von Tribrombenzol zu trennen, fand jedoch nur letzteres in allen Fraktionen vor.

Aus meinen Versuchen ergaben sich folgende Resultate:

Gewöhnliches Benzoldiazoniumchlorid (u. Sulfat) geben mit Methylalcohol nur Anisol und gar kein Benzol, mit Aethylalkohol fast nur Phenetol, aber doch bereits etwas Benzol. p-Brom und Chlorbenzoldiazoniumsalz liefert mit Methylalcohol wenig Halogenbenzol und viel Halogenanisol, mit Aethylalkohol umgekehrt nur Halogenbenzol und kein Halogenanisol.

Die normale Umsetzung der Diazosalze mit Alkoholen ist die Bildung von Phenoläthern; dieselbe wird aber mit zunehmendem Molekulargewicht des reagirenden Alkohols und mit zunehmender Zahl der in den Benzolrest eingeführten Halogenatome allmählich herabgemindert zu Gunsten der Bildung von Kohlenwasserstoffen.

Dies stimmt im Wesentlichen mit den Resultaten, welche *Remsen* und seine Schüler erhalten und weicht speziell von denen *Cameron*'s nur darin ab, dass nach meinen Versuchen aus p-Brom- bezw. Chlordiazoniumchlorid und Methylalcohol beträchtliche Mengen von Brom- bezw. Chlorbenzol entstanden, während *Cameron* hierbei keinen Benzolkohlenwasserstoff hat nachweisen können. Eine kleine Abweichung liegt darin, dass ich bei der Einwirkung von Aethylalkohol auf p-Chlordiazoniumchlorid kein p-Chlorphenetol nachweisen konnte. Die Resultate betreffend die Zersetzung von p-Bromsalz stehen in Einklang mit denen meines Vorgängers.

Dass *Beeson*[1]) aus Diazoniumsulfat erheblich weniger Anisol, aber grosse Mengen von Harz erhielt,

[1]) Americ. chem. Journ. XV 235, 1894.

ist sicher darauf zurückzuführen, dass das angewendete Salz nach seinen eigenen Angaben noch Anilinsulfat enthielt.

Spear[2]) andererseits erhielt bei allen Versuchen viel zu wenig (höchstens 30 %) Phenolaether; weniger deshalb, weil er durchschnittlich nur 5 g Diazosalz bei einem Versuche verwandte, sondern vor Allem, weil er von der irrigen Annahme ausgehend, dass die Phenoläther mit den etwa 100° niedriger siedenden Alkoholen nicht merklich flüchtig seien, nicht das alkoholische Destillat, sondern nur das mit Wasserdämpfen übergetriebene Öl genauer untersuchte. Thatsächlich wird aber, wie ich bei allen meinen Versuchen mit Diazoniumchlorid constatirte, beim Abdestillieren des Alkohols durch Wasser stets in nicht unerheblicher Menge ein Öl gefällt, das nicht (wie wohl *Spear* vermutete) ausschliesslich aus Benzol, sondern vorwiegend aus Phenolaether besteht.

---

[1]) Berl. Ber. 33 2537, 1900.

Lebenslauf.

Ich, Emil Jochem, Sohn des Spediteurs August Alexander Jochem zu Bitsch i/Lothr., geboren am 25. April 1873 zu Bitsch, katholischer Confession, besuchte die Gymnasien zu Bitsch und Metz; letzteres verliess ich bei der Versetzung nach Ober-Secunda im Herbst 1899, um mich dem Apothekerfache zuzuwenden. Nach Beendigung meiner Lehrzeit legte ich im September 1892 das Gehülfenexamen vor der Medicinalbehörde zu Metz ab. Während meiner 3jährigen Servirzeit als Gehülfe war ich im In- und Auslande thätig. Im Herbst 1895 siedelte ich nach der Universität München über, woselbst ich am 30. Juni 1897 den Approbationsschein als Apotheker mit der Note I erhielt; alsdann widmete ich mich dem Studium der Chemie an den Universitäten Strassburg und Würzburg, woselbst ich als Schüler der Herren Professoren Hofmeister und Hantzsch selbständig wissenschaftliche Untersuchungen ausführte.

Meine Lehrer in München waren: die Herren Professoren v. Bayer, Giesenhagen, Goebel, Hilger, v. Lommel, Muthmann und Solereder; in Strassburg die Herren Professoren Fittig, Götte, Hofmeister, Schaer und Graf zu Solms-Laubach; in Würzburg die Herren Professoren Hantzsch, Kraus, Tafel und Wien. Es sei mir gestattet, meinen hochverehrten Lehrern an dieser Stelle meinen bleibenden Dank auszusprechen.

Die mündliche Doktor-Prüfung legte ich am 3. Juli 1901 ab.